

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

419

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René, Jean, Louis DONNÈVE

Ancien Interne des Hôpitaux de Limoges
Interne de l'Hôpital Départemental de Nanterre
Né le 25 Février 1907, à Eymoutiers (Haute-Vienne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SYNDROME TOXIQUE DES BRULURES

Président : M. LENORMANT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René, Jean, Louis DONNÈVE

Ancien Interne des Hôpitaux de Limoges

Interne de l'Hôpital Départemental de Nanterre

Né le 25 Février 1907, à Eymoutiers (Haute-Vienne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SYNDROME TOXIQUE DES BRULURES

Président : M. LENORMANT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AIGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY - RADOT		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA CHÈRE MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*Faible témoignage de ma
profonde reconnaissance.*

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

Professeur de clinique chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

*Pour le grand honneur
qu'il a bien voulu nous faire
en acceptant la présidence de
notre thèse.*

A NOTRE MAITRE

LE DOCTEUR JEAN MICHAUX

Médecin de l'Hôpital Départemental de Nanterre

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse recon-
naissance et de notre profond
attachement.*

A NOTRE MAITRE

LE DOCTEUR FRANÇOIS-DAINVILLE

Médecin de l'Hôpital Départemental de Nanterre

Chevalier de la Légion d'Honneur

A qui j'exprime ma profonde gratitude pour l'accueil bienveillant et l'enseignement précieux que j'ai reçus dans son service.

AUX MÉDECINS ET CHIRURGIENS
DE
L'HOPITAL DÉPARTEMENTAL
DE NANTERRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PELLETIER

MONSIEUR LE DOCTEUR LASNIER

MONSIEUR LE DOCTEUR SÉNÉCHAL

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND FRANÇAIS

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI FRANÇAIS

MONSIEUR LE DOCTEUR HUET

Hommage respectueux.

A NOS MAÎTRES DE L'HÔPITAL GÉNÉRAL
DE LIMOGES

MONSIEUR LE DOCTEUR DE LEOBARDY

Professeur à l'Ecole de Médecine
Médecin de l'Hôpital

*Il a été notre premier
maître. Qu'il soit très vive-
ment remercié pour la bien-
veillance qu'il n'a cessé de
nous témoigner.*

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZERT

Professeur à l'Ecole de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital

*Nous l'assurons respec-
tueusement de notre profonde
gratitude.*

MONSIEUR LE DOCTEUR BOURGUIGNON

MONSIEUR LE DOCTEUR J. RAYMOND

MONSIEUR LE DOCTEUR VOUZELLE

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGER

MONSIEUR LE DOCTEUR BASSET

MONSIEUR LE DOCTEUR CUBERTAFOND

MONSIEUR LE DOCTEUR DURAND

*Qu'ils veuillent bien trou-
ver ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LERAY

Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Dont la bienveillante amitié
et les sages conseils nous
furent souvent précieux.*

A NOS AMIS LES DOCTEURS

PIERRE FRESNEL

EDOUARD FRANÇOIS-DAINVILLE

EDOUARD FABRE, PIERRE ROUZAUD

A. SIGAUD, ROBERT BOUROLLEC

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL DE LIMOGES
ET DE L'HOPITAL DÉPARTEMENTAL
DE NANTERRE

En souvenir de belles années.

INTRODUCTION

L'organisme forme un ensemble solidaire et l'on ne peut faire subir la plus minime modification à l'une de ses parties sans que cette modification retentisse sur son fonctionnement général. Cette notion de la solidarité entre les divers tissus domine actuellement toute la biologie et inspire nombreuses conceptions médicales.

Les processus qui sont à la base de cette solidarité et qui constituent les mécanismes de coordination de l'organisme sont de deux sortes : *nerveux et humoraux*.

Par réaction contre l'humorisme ancien, le *xix^e* siècle insistait tout particulièrement sur la coordination nerveuse. De nos jours, au contraire, les mécanismes de régulation humorale reviennent à l'honneur mais sous une forme plus scientifique et en s'intriquant avec les processus nerveux.

Un problème aussi simple et aussi banal que celui des troubles généraux déterminés par les brûlures nous permettra d'envisager certains problèmes généraux de la physio-pathologie. La question qui nous occupe a fait l'objet récemment de travaux très documentés, mais nous avons pensé que les quelques

données personnelles que nous apportons justifient une nouvelle mise au point.

Aucun exemple, peut-être, n'illustre mieux le retentissement général des lésions locales que celui des brûlures. Dès le début du xvii^e siècle, FABRICE de HILDEN a montré que l'on peut succomber à certaines brûlures étendues, même lorsqu'elles sont superficielles. Plus tard, BOERHAVE, puis HEISTER reviennent sur la question, mais il faut arriver au début du xix^e siècle pour qu'une ébauche d'explication puisse prendre naissance. C'est la théorie bien connue de Dupuytren qui croyait que les accidents généraux des brûlures étaient des troubles nerveux réflexes.

Tel fut également l'avis de KENTISH et d'ANDERSON. En même temps, HEYFELDER émet la première théorie mettant en cause une perturbation des fonctions physiologiques de la peau, théorie reprise par la suite par BILLROTH. Une ébauche de la théorie toxique avait été formulée pour la première fois par BARADUC en 1862.

Depuis ces premiers travaux, les contributions à l'étude de ce problème se sont multipliées et il existe actuellement des théories nombreuses sur lesquelles nous reviendrons et qui presque toutes contiennent une part de vérité sans qu'aucune d'elles soit pleinement satisfaisante.

Il semble que le problème des accidents généraux déterminés par les brûlures est très complexe et que l'on ne peut ramener tout à une cause unique.

Chaque génération, dominée par certaines idées directrices a essayé de les expliquer à l'aide de celles-ci. Notre génération a tendance à envisager certains problèmes du point de vue des mécanismes neuro-humoraux. Nous essaierons donc l'application de ces derniers à la question qui nous occupe.

Voici le plan que nous avons suivi dans notre travail.

- I. — Les accidents généraux des brûlures.
- II. — Etiologie et anatomie pathologique.
- III. — Rôle des lésions cutanées.
- IV. — Intervention du système nerveux.
- V. — Modifications sanguines.
- VI. — Contribution personnelle.
- VII. — Essai d'interprétation.
- VIII. — Dédutions thérapeutiques.
- IX. — Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LES ACCIDENTS GÉNÉRAUX DES BRULURES

Nous allons rappeler très brièvement les manifestations cliniques du syndrome toxique des brûlés.

On peut distinguer essentiellement trois grandes formes ayant certains caractères communs (Hypotension, dyspnée, adynamie, lipothymie etc...) réalisant toujours un état de choc.

Dans la forme suraiguë la mort est foudroyante, sans qu'on ait pu constater de symptômes cliniques nets. Cette forme s'observe surtout dans les brûlures très étendues occasionnées par la vapeur. Il n'est pas invraisemblable que l'intensité de la douleur n'y joue pas un rôle important.

Dans la forme rapide, beaucoup plus fréquente, la mort survient quelques heures après la brûlure. On a donc le temps de constater un syndrome typique de choc : facies livide, respiration superficielle et rapide, pouls petit rapide jusqu'à être incomptable. La tension artérielle est très abaissée et les extrémités sont froides. La peau se recouvre d'une sueur visqueuse. Il existe une adynamie extrême, le

malade étant immobile, abattu, parfois égaré et présentant des signes de confusion mentale. La température est généralement basse. Dans cette forme la mort survient par syncope sans que la thérapeutique ait de sérieuses chances de modifier l'évolution des phénomènes.

La plus fréquente et la plus importante est la forme retardée ou après une première phase de choc, tout s'arrange et c'est seulement quelques heures après qu'apparaît le syndrome toxique. Ici le tableau clinique est un peu plus complexe. Après un début caractérisé par quelques manifestations de choc tout paraît rentrer dans l'ordre. Puis au bout de quelques heures de nouveaux phénomènes apparaissent : oligurie, baisse progressive de la pression artérielle, accélération et affaiblissement du pouls qui devient arythmique, hypothermie, dyspnée, etc. Bien plus encore que le syndrome précoce de choc, ces derniers phénomènes donnent l'impression d'une intoxication. Nous verrons d'ailleurs plus loin les importantes modifications du chimisme sanguin qui surviennent à cette période-là.

La mort peut résulter d'un coma progressif avec souvent une respiration CHEYNE-STOCKES ou bien elle peut survenir subitement du fait d'une syncope. D'ailleurs la mise en œuvre d'un traitement rationnel, ainsi que nous le verrons plus loin, peut prévenir l'aggravation de l'état toxique, de sorte que la mort n'est nullement l'aboutissement fatal des brûlures étendues.

Nous n'insistons pas dans ce travail sur les accidents tardifs, d'ordre infectieux ou sur les complications pulmonaires fréquentes. Néanmoins ces dernières ainsi que nous le montrerons pourraient relever du même mécanisme que les phénomènes toxiques.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Un fait important à retenir est que, d'une façon générale, la gravité des phénomènes toxiques est proportionnelle à la surface des téguments brûlés. La profondeur de la brûlure est beaucoup moins importante.

En dehors de la notion d'étendue il faut tenir compte du terrain. Lorsqu'on sait que chez l'enfant la surface est relativement toujours plus grande que chez l'adulte on comprend la gravité des brûlures dans le jeune âge.

Chez l'adulte on a calculé exactement la surface correspondant à chaque segment du corps et dans le tableau suivant nous résumerons les données fournies à cet égard par BERKOW ; exprimées en pourcentage par rapport à la surface totale :

Face antérieure du corps	51 %
— " de la face	3
— " du tronc	20

Face antérieure du tronc 1/3 supérieur.....	7	
— 1/3 moyen	6	
— 1/3 inférieur	7	
Face antérieure des membres supérieurs	9	%
— des bras	3,5	
— des avant bras	3,25	%
— des mains	2,25	
Face antérieure des cuisses	9,5	
— des jambes	6,5	
— des pieds	3	
Surface totale d'un membre supérieur	9	
— inférieur	19	
— d'un bras	3,5	
— d'une main	2,25	
— d'une cuisse	9,5	
— d'une jambe	6,5	
— d'un pied	3,	
Face postérieure du corps	49	
— de la tête	3	
— du tronc	18	
Face postérieure moitié supérieure	9	
— moitié inférieure	9	
Face postérieure des membres supérieurs	9	
— des bras	3,5	
— des avant-bras	3,25	
— des membres inférieurs	19	
— des cuisses et fesses.....	9,5	
— des jambes	6,5	
— des pieds	3	

A l'aide de ce tableau il sera facile de calculer la surface brûlée. L'importance pronostique de ce calcul est considérable. En effet, d'après MOURGUE-MOLINES une brûlure qui atteint 50 % des téguments

est constamment mortelle. Le pronostic est très mauvais lorsque la surface brûlée dépasse 30 %. Il est douteux entre 20 et 30 %, même aux environs de 15 % il doit être réservé.

Dans ces derniers cas il faut envisager en effet d'autres facteurs étiologiques des accidents toxiques. Nous avons déjà vu l'âge qui intervient surtout en modifiant les rapports de la surface par rapport au poids. Il va de soi que le tableau ci-dessus n'est pas valable pour l'enfant. D'après WEINDENFELD et ZUMBUSCH, chez l'enfant de moins de quatre ans, il faut multiplier la surface par trois pour obtenir le même pronostic que chez l'adulte. De quatre à douze ans, il faut multiplier par deux.

Chez le vieillard, les brûlures sont graves, mais à cause du terrain organique déficient. Les diverses tares constituent en effet un facteur prédisposant aux accidents toxiques. Il semble d'après RUDLER que ce sont les tares hépatiques et rénales qui sont les plus graves.

*
* *

L'anatomie pathologique des brûlures graves a été étudiée depuis les premières constatations de DUPUY-TREN. Il ne s'agit pas des lésions locales dues à l'action de la température mais des atteintes organiques déterminées à distance et qui constituent un appui pour la théorie toxique.

Ce qui caractérise ces lésions c'est avant tout

l'hyperémie. Cette hyperémie va de la congestion diffuse jusqu'à l'extravasation et à la formation de véritables ulcères.

La congestion se constate dans tous les organes avec une particulière prédominance au niveau du cerveau, de l'intestin, des reins, du foie, de la rate et des surrénales. Dans tous ces organes, on constate aussi fréquemment des hémorragies intra-parenchymateuses. Il y a lieu d'insister spécialement sur les lésions des capsules surrénales qui peuvent bien être responsables de la gravité de ces syndromes (NAKATA ; HARTMANN, ROSE et SMITH).

Un autre fait intéressant est la formation d'ulcères gastro-duodénaux, décrits par CURLING. Cet auteur les a constatés dans 12,5 % des cas.

Nous verrons plus loin la signification de ces faits.

CHAPITRE III

ROLE DES LÉSIONS CUTANÉES

Une des premières hypothèses proposées pour expliquer les accidents toxiques des brûlures était qu'ils devaient avoir leur point de départ au niveau des lésions locales. Il semble en effet que la peau normale possède des fonctions dont la privation détermine des troubles graves.

La réalité d'une telle conception est prouvée par les vieilles expériences de MAGENDIE. Ces expériences consistent à couvrir les téguments d'un animal d'une épaisse couche de vernis. Or, les animaux ainsi traités meurent toujours au bout de un à deux jours.

Quelle est la nature des fonctions cutanées qui jouent un rôle si important et si vital ? D'après HEYFELDER (1825) il s'agirait d'une élimination de substances toxiques. Cette théorie a été développée plus tard par EDENHUIZEN puis par KIJANITZIN. D'après ces auteurs il s'agirait de l'élimination de produits ammoniacaux effectuée normalement par la peau. Lorsqu'une surface cutanée importante est brûlée, cette fonction s'effectue insuffisamment et il

se fait une rétention de produits toxiques pouvant être responsables des accidents. Cette conception n'a jamais reçu de confirmation expérimentale.

Il en est de même de la théorie de FALK qui pensait à une perturbation des fonctions thermorégulatrices de la peau. Il est évident que la peau, à l'aide de sa vasomotricité, de la sécrétion sudorale etc..., joue un rôle important dans la thermorégulation. Cependant cette fonction n'intervient qu'au cas de changements importants de la température. extérieure. Or, les brûlés sont généralement mis dans de bonnes conditions thermiques, ce qui ne les empêche pas de présenter des accidents toxiques et d'y succomber dans bien des cas.

La surface cutanée, par sa circulation riche et intense constitue un véritable réservoir sanguin. On a pu donc penser que les accidents toxiques étaient dus à une augmentation relative de la masse sanguine dans les viscères. Les constatations anatomo-pathologiques sont à l'appui de cette hypothèse, mais nous verrons plus loin qu'elles peuvent s'expliquer tout autrement.

La peau intervient encore comme grande surface richement innervée. L'excitation des terminaisons nerveuses innombrables qui se trouvent sur une grande superficie brûlée détermine sans aucun doute un ébranlement considérable du système nerveux entier et donne naissance à une série de phénomènes extrêmement complexes dont la plupart sont d'origine réflexe.

DUPUYTREN estimait que l'intensité de la douleur pouvait être la cause essentielle des phénomènes généraux des brûlures. Nous verrons dans un instant que les faits sont beaucoup plus complexes et que l'intervention du système nerveux ne peut être schématisée dans un sens ou dans l'autre.

CHAPITRE IV

INTERVENTION DU SYSTÈME NERVEUX

Le problème nerveux des accidents généraux des brûlures est d'une très grande complexité. Afin d'essayer d'y voir un peu clair, il est nécessaire de scinder ce problème en deux : l'intervention du système nerveux central et le rôle des nerfs périphériques. Seul le premier a été envisagé autrefois, alors qu'actuellement, il semble bien que le rôle des nerfs périphériques est plus important.

*
* *

Il est certain qu'une violente excitation cutanée peut déterminer une série de phénomènes réflexes qui peuvent d'assez loin ressembler aux phénomènes généraux constatés dans des brûlures. Expérimentalement SONNENBURG puis TSCHERMAK ont montré que l'application d'un fer rouge sur la patte d'une grenouille accélère le cœur et détermine un état de collapsus circulatoire. Il semble cependant que de

tels troubles sont essentiellement passagers et ne peuvent jamais amener la mort de l'animal.

Chez les animaux supérieurs, les brûlures comme toute incitation douloureuse déterminent une hausse de la pression artérielle avec tachycardie, apnée, inhibition des mouvements de l'intestin etc... Le tout est attribué par CANNON à une excitation du système sympathico-surrénal déterminant une décharge d'adrénaline. Là encore, il s'agit d'un phénomène transitoire ne déterminant jamais la mort.

Un fait semblant prouver l'intervention du système nerveux central a été fourni par NICOLAU et POINCELOUX. Ces auteurs ont trouvé que chez des animaux soumis à l'anesthésie générale, les brûlures étaient beaucoup moins graves que chez les animaux non anesthésiés. Or rien ne prouve que dans l'anesthésie générale les nerfs périphériques sont respectés, de sorte que cette expérience est valable aussi pour ces derniers.



En effet le rôle des nerfs périphériques nous apparaît beaucoup plus considérable que celui des centres. Ces derniers n'interviennent peut-être que dans certains cas suraigus. En tout cas leur intervention a été écartée par certaines expériences de MARKUSFELD et STEINHAUS. Ces auteurs ont montré qu'il n'y a aucune différence dans les réactions générales déterminées par une brûlure dans un territoire normalement

innervé ou privé de toute connexion avec les centres nerveux. Plus récemment KOTZAREFF a confirmé l'absence de toute l'influence des centres nerveux.

Comment concevoir alors l'intervention des éléments nerveux périphériques ? RICKER et REGEN-DANZ ont trouvé que dans un territoire enervé et dont les éléments nerveux ont dégénéré, les réactions anatomopathologiques d'une brûlure sont très différentes de celles d'un territoire normal. Cette constatation rejoint la théorie de LEWIS et KROGH. D'après ces auteurs un certain nombre d'excitants, dont la chaleur, excitent au niveau de la peau les terminaisons nerveuses et donnent naissance à des réflexes d'axone. Ces réflexes très différents des réflexes passant par des centres encéphalo-médullaires, sont purement locaux et peuvent encore se produire après la section des nerfs. Ils ne disparaissent qu'après la dégénérescence. On verra d'ailleurs plus loin qu'ils sont en étroite liaison avec la mise en liberté de certaines substances toxiques.

CHAPITRE V

MODIFICATIONS SANGUINES

Les expériences systématiques de KOTZAREFF ont bien montré que le lien entre le territoire brûlé et le reste de l'organisme est constitué non pas par le système nerveux mais par le sang. En effet, un cobaye dont on brûle les deux pattes meurt même si ces pattes sont énervées. Par contre, la mort ne survient pas si la circulation est interrompue ou si l'on pratique l'amputation de la patte immédiatement après la brûlure.

Les travaux de VACCAREZZA en circulation croisée apportent de nouvelles preuves en faveur de la théorie humorale. Cet auteur met deux animaux en circulation croisée. L'un d'eux seulement est brûlé, mais l'autre présente aussi des phénomènes toxiques.

Nous insisterons particulièrement sur les modifications du sang constatées sur les brûlés en clinique. Ces modifications sont de plusieurs sortes : modifications de la concentration, de la composition minérale, de l'équilibre acide base, de la glycémie et perturbations de substances azotées.

L'augmentation de la concentration sanguine a déjà été constatée par BARADUC en 1862. Cet auteur l'attribuait à une déperdition de liquides, consécutive à la formation de phlyctènes et à l'exsudation séreuse produite au niveau des surfaces brûlées.

L'hyperconcentration sanguine a été constatée par LOCKE grâce à la numération globulaire. Cet auteur a trouvé chez des brûlés graves plus de 9.000.000 de globules rouges. Dans tous ces cas les brûlés ont succombé. Dans des cas plus légers le taux des hématies était de 7.000.000. UNDERHILL a constaté le même phénomène en dosant l'hémoglobine. RUDLER a fait des constatations convergentes en s'adressant à l'étude de l'index réfractométrique.

La signification de l'hyperconcentration sanguine est difficile à interpréter. Il ne semble pas qu'elle soit la cause même des accidents toxiques. On ne peut guère s'imaginer, comme le faisait BARADUC, que le sang finit par devenir épais au point de ne plus pouvoir circuler dans les vaisseaux. Tout indique au contraire, et nous y reviendrons dans un instant, que la concentration sanguine augmente sous l'influence de l'agent toxique. Elle devient donc simplement un symptôme de l'intoxication, donc un épiphénomène.

En ce qui concerne la composition minérale du sang, seules les modifications des chlorures nous intéressent. DAVIDSON a montré en effet qu'il existe dans le sang des brûlés une hypochlorémie constante et proportionnelle à l'étendue de la surface brûlée. Les travaux de SIMONART confirment ce fait. BAUR et

BORON ont trouvé chez les brûlés des chiffres de chlorémie très bas, 3 gr. 20 à 3 gr. 80 par litre au lieu de 5 gr. 20 à 6 grammes comme normalement.

Il importe de faire remarquer que cette hypochlorémie n'est pas due à une élimination excessive de chlore. Bien au contraire, il semble exister en même temps une hypochlorurie. UNDERHILL a montré que l'hypochlorémie est la conséquence d'une rétention tissulaire du chlore au niveau des brûlures.

L'acidose semble être un phénomène constant des brûlures étendues (VALDONI). Cet auteur a constaté expérimentalement un abaissement de la réserve alcaline et du *Ph* urinaire. RUDLER a confirmé le fait chez les brûlés en clinique. D'après VALDONI, l'acidose serait la conséquence de la résorption de produits acides au niveau des brûlures et aussi celle d'une perturbation des mécanismes régulateurs de l'équilibre acide base. En réalité il semble bien qu'il s'agisse là d'un phénomène assez banal, et qui, loin d'être la cause des accidents toxiques, n'en constitue que l'une des manifestations.

L'hyperglycémie précoce et constante au cours des brûlures ne possède plus la signification d'une perturbation fondamentale. Il est cependant intéressant de l'envisager, car elle témoigne d'un trouble fonctionnel des capsules surrénales. Les travaux expérimentaux de HARTMAN, ROSE et SMITH montrent que l'hyperglycémie est la conséquence d'un hyperfonctionnement des surrénales. Cependant cet hyperfonctionnement précoce va en s'affaiblissant et les glandes fi-

nissent par s'épuiser et ne plus fonctionner. A ce moment, il y a plutôt hypoglycémie et bientôt apparaîtront les lésions de dégénérescence de ces glandes que nous avons déjà mentionnées plus haut. Nous verrons l'importance de cet épuisement des capsules surrénales.

La théorie qui est actuellement la plus généralement admise en France est celle d'une perturbation importante du métabolisme azoté, se traduisant par une augmentation des polypeptides dans le sang. Le rôle des polypeptides dans un certain nombre d'états morbides a été mis en évidence par N. FIESSINGER et ses collaborateurs. L'importance de la polypeptidémie chez les brûlés a été montrée par P. DUVAL et la question a été développée dans la thèse de RUDLER. Le taux normal des polypeptides du sang est de 15 à 20 milligrammes par litre. Or dans les brûlures ce taux peut atteindre 90 milligrammes.

Rappelons qu'en principe les polypeptides sont des corps azotés complexes résultant de la combinaison d'un certain nombre d'acides aminés. Ils constituent un intermédiaire entre les albumines et les acides aminés. En fait, étant donné la méthode qui sert à leur dosage, le chiffre des polypeptides englobe un grand nombre d'autres substances : toutes celles qui ne sont pas précipitées par l'acide trichloracétique et qui le sont par l'acide phosphotungstique. Or en dehors des polypeptides proprements dits, un certain nombre de corps se trouvent dans les mêmes conditions chimiques. BENNETT et DRURY ont montré que

les tissus brûlés mettent en liberté des dérivés de l'adénosine qui, eux aussi sont précipités par l'acide phosphotungstique et passent par contre dans le filtrat trichloracétique.

Des recherches personnelles exposées dans le chapitre suivant portent sur un corps qui passe dans la fraction polypeptidique et dont le rôle nous semble important dans les brûlures. Ce corps est l'histamine dont l'intervention a été démontrée dans un grand nombre d'états pathologiques.

CHAPITRE VI

CONTRIBUTION PERSONNELLE

Au cours de notre internat à l'Hôpital Départemental de Nanterre, nous avons eu l'occasion d'observer à des intervalles assez brefs trois cas de brûlures assez étendues, accompagnées d'un syndrome toxique, mais dont aucun ne s'est terminé par la mort.

Le fait important est constitué par les dosages d'histamine qui ont pu être faits chez ces brûlés et qui ont donné les résultats relatés plus bas.

L'intervention de l'histamine ou tout au moins d'une substance analogue, la substance H, au cours des brûlures fut soupçonnée par LEWIS. Cet auteur pense que la peau, chaque fois qu'elle subit une excitation, met en liberté des substances H. Ces substances déterminent des réactions locales de vasodilatation et, lorsqu'elles sont libérées en quantité suffisante, des réactions générales de choc. Les travaux de KROGH sont dans l'ensemble d'accord avec ceux de LEWIS. DALE, de son côté, pense que l'hista-

mine est responsable d'un certain nombre d'états de choc, tels que le choc anaphylactique, le choc traumatique, etc... Cette conception a permis d'unifier la pathogénie des chocs. Il semble aussi que les accidents généraux observés au cours de l'insolation, de l'irradiation massive par rayons X et même des bains chauds puissent en fin de compte être ramenés à un mécanisme histaminique.

Expérimentalement, la libération de l'histamine par la brûlure a été prouvée par BENNETT et DRURY qui ont constaté que les tissus exposés à l'action de l'eau à 100° mettent en liberté, en dehors des dérivés adénosiniques vus plus haut, également de l'histamine. D'un autre côté, ALECHINSKY a montré que le liquide de phlyctène contient des quantités considérables d'une substance se comportant comme l'histamine. TINEL et UNGAR ont constaté que la simple immersion d'une patte de chien dans l'eau chaude provoque la mise en circulation d'une quantité suffisante d'histamine pour activer la sécrétion gastrique. Tout récemment BARSOU et GADDUM ont pu vérifier cette hypothèse sur des brûlés observés en clinique. Ces auteurs ont mis au point une technique de dosage de l'histamine dans le sang. Le taux normal de cette substance chez l'homme est de 0 mgr. 035 par litre (35 γ). Or chez les brûlés, BARSOU et GADDUM ont trouvé jusqu'à 100 ou 200 γ .

*
* *

Nous avons pu vérifier les résultats obtenus par

BARSOUM et GADDUM. Les brûlés que nous avons vu à l'hôpital Départemental de Nanterre présentaient tous les trois une histaminémie élevée.

Dans les trois cas une prise de sang a été pratiquée le lendemain de la brûlure. Les 10 cc. de sang prélevés étaient immédiatement additionnés de 15 cc. d'acide trichloracétique à 10 %. Les dosages furent pratiqués en collaboration avec le Docteur G. UNGAR dans le laboratoire de M. le Dr TINEL.

Voici brièvement résumés les principaux détails de cette technique analogue à celle qui a été utilisé par BARSOUM et GADDUM. Le sang est soumis à la précipitation trichloracétique. Au bout d'une heure on filtre et le filtrat est débarrassé de l'excès d'acide trichloracétique par agitation avec de l'éther. Puis on y ajoute de l'acide chlorhydrique concentré et on soumet le tout à l'ébullition pendant une heure à une heure et demie. Cette ébullition en milieu acide a pour but de détruire un certain nombre de substances pouvant être confondues avec l'histamine. Après l'ébullition on évapore à sec et l'on entraîne l'acide chlorhydrique par distillation avec de l'alcool concentré. Le résidu est repris à l'alcool, puis, rééaporé, dissous dans l'eau et isotonsé ; il est alors prêt pour le dosage proprement dit. Celui-ci est pratiqué sur l'intestin isolé du cobaye. Un fragment de cet intestin est suspendu dans du liquide de Tyrode et ses contractions sont enregistrées à l'aide d'un myographe. Les travaux de GUGGENHEIM et LOEFFLER ont montré que l'intestin du cobaye constituait un

réactif de grande sensibilité à l'histamine. Avant de procéder au dosage, l'intestin est éprouvé par des doses connues de dichlorhydrate d'histamine (IMIDO ROCHE). On enregistre ensuite les contractions déterminées par l'extrait du sang.

La sensibilité de la méthode est telle qu'on peut encore déceler dans 10 cc. de sang 0 mgr. 0001 d'histamine soit 0,1 γ . Dans le sang humain il y a selon les données récemment publiées par G. UNGAR, J. L. PARROT et A. POCOULÉ 45 γ d'histamine (exprimée en dichlorhydrate).

Ce taux paraît assez constant et chez les sujets normaux les valeurs les plus élevées seraient de 65 γ .

*
* * *

OBSERVATION N° 1. — M. L. M..., menuisier, âgé de 38 ans est examiné d'urgence le 6 juillet 1936 pour brûlures superficielles atteignant la moitié gauche de la face du cou et de l'épaule. La surface brûlée peut être évaluée à 9 ou 10 %. Un quart d'heure après l'accident produit par la chute d'une lampe à pétrole posée à son chevet, l'état local du malade paraît peu grave. Il s'agit de brûlures superficielles du premier et deuxième degré. L'état général semble plus atteint. Le malade est assez sévèrement choqué (pouls rapide à 120, — tension artérielle basse 10/5, — faciès angoissé, — hypothermie à 36°3). Il s'agit d'un début de syndrome toxique. Une thérapeutique convenable est immédiatement mise en œuvre : le malade est réchauffé, on le fait boire, des toni-cardiaques lui sont administrés. Localement application de pansements gras.

Le lendemain le mauvais état général persiste. A ce mo-

ment là on fait des prélèvements sanguins pour dosage d'urée et d'histamine. L'urée est normale (0 gr. 40) mais le taux de l'histamine est élevé (160 γ par litre).

On fait un goutte à goutte rectal de sérum glucosé tiédi et adrénaliné. A deux reprises dans la même journée on pratique en injection intraveineuse un goutte à goutte de sérum physiologique adrénaliné.

Dès le lendemain amélioration de l'état général qui se poursuit les jours suivants. La guérison locale est complète au bout de trois semaines.

OBSERVATION N° 2. — Mme A. R..., 26 ans, rentre à l'Hôpital d'urgence le 2 septembre 1936. La veille elle a ébouillanté sa jambe droite et la moitié inférieure de la cuisse correspondante. Presque toute la surface du membre inférieur est le siège d'un érythème avec quelques phlyctènes. La surface brûlée peut-être évaluée à 12 ou 13 %. L'état général s'est aggravé assez vite ce qui a conduit cette malade à l'hôpital. Cette brûlure étendue s'est en effet compliquée d'un syndrome toxique avec tachycardie, hypotension (11/6), état nauséeux, diarrhée, oligurie. On prélève immédiatement du sang pour dosage d'urée et d'histamine : urée sanguine 0 gr. 30. Taux d'histamine 250 γ .

Traitement local par solution fraîche d'acide tannique à 2 %. Traitement général par huile camphrée, caféine, coramine, administration de sérum glucosé adrénaliné en goutte à goutte rectal et de sérum physiologique adrénaliné en goutte à goutte intraveineux.

Dès le lendemain amélioration de l'état toxique, la diurèse augmente, la tension artérielle est à 13/6,1/2. La guérison est complète en vingt jours.

OBSERVATION N° 3. — Mme L. Z..., 50 ans, entre à l'hôpital au lendemain d'une brûlure de toute la face antérieure

de la cuisse gauche. La surface brûlée est évaluée à 9,5 % environ.

Au début pas de phénomènes toxiques. C'est à l'apparition de ceux-ci que cette malade nous est envoyée par son médecin. Les prélèvements de sang nous donnent les résultats suivants : dosage d'urée 0 gr. 45, dosage d'histamine 120 γ .

Traitement local par acide tannique. Traitement général habituel (camphre, coramine, sérum glucosé et physiologique adrénalinés). L'état toxique n'a duré que deux jours. Le malade quitte l'hôpital au bout de 10 jours avant guérison locale complète.

Au moment où ces dosages d'histamine étaient pratiqués on n'était pas encore très fixé sur le taux de l'histaminémie normale que pouvaient présenter nos sujets ; aussi a-t-on cru nécessaire de le vérifier après guérison. Un mois après on a trouvé en effet les chiffres suivants :

M. L. M... obs. n° 1	50 γ
M ^{me} . A. R. obs. n° 2	35 γ
M ^{me} . L. Z... obs. n° 3	40 γ

Il semble donc que l'histaminémie constatée chez nos brûlés était la conséquence de la brûlure elle-même et qu'il ne s'agissait pas d'individus présentant un taux augmenté d'une façon fortuite.

Telles sont les constatations. Nous allons envisager maintenant l'interprétation qu'on peut leur donner.

CHAPITRE VII

ESSAI D'INTERPRÉTATION

Les faits que nous venons d'exposer demandent certains commentaires pour pouvoir servir à l'élaboration d'une hypothèse expliquant le syndrome toxique des brûlures.

Il nous semble démontré que l'application de la chaleur sur les surfaces cutanées met en liberté de l'histamine, que cette application s'accompagne ou non de véritables lésions. Cette histamine se trouve versée dans le sang et lorsque la surface brûlée est très grande, la quantité d'histamine peut parfaitement donner naissance à un choc brutal, s'accompagnant des mêmes symptômes que le choc précoce constaté au cours des brûlures graves.

Mais l'histamine se libère non seulement dans la circulation, mais aussi dans le liquide d'exsudation, dans les phlyctènes, dans le liquide interstitiel, etc... On comprend que de là elle peut secondairement se résorber et entretenir l'état toxique. Néanmoins pour expliquer les faits plus tardifs, une autre explication s'in-

pose. Pour cela il nous faut nous inspirer des travaux de KOTZAREFF, envisageant les brûlures du point de vue immunologique. Cet auteur a montré que les substances résorbées au niveau des foyers de brûlure pouvaient jouer le rôle de véritables antigènes et pouvaient de ce fait immuniser et sensibiliser.

Dès 1912 HEYDE avait soutenu que les accidents généraux des brûlures avaient tous les caractères d'un choc anaphylactique. Il nous semble qu'une telle théorie est fort plausible. Dans le foyer de brûlure les albumines de l'organisme subissent de telles transformations qu'elles deviennent en quelque sorte étrangères à l'organisme et peuvent donner naissance en se résorbant à un véritable choc. Or DALE a démontré, et nombreux auteurs à sa suite, que dans le choc anaphylactique il y a une libération de l'histamine qui elle est responsable de toutes les manifestations. En somme la libération d'histamine peut se produire de deux façons : mise en liberté précoce au niveau du foyer de brûlure et mise en liberté tardive dans d'autres tissus consécutivement à la résorption de substances protéiques hétérogènes.

Il nous reste à envisager quelques points particuliers que nous avons laissés jusqu'ici dans l'ombre, afin de les expliquer à la lumière de la théorie histaminique. Le premier point est l'intervention du système nerveux périphérique. La libération de l'histamine semble en effet être un processus neuro-humoral. Ce sont certaines terminaisons nerveuses excitées qui libèrent les substances histaminiques, en

connexion avec les réflexes d'axone (LEWIS, UNGAR). La libération d'histamine ne se produit que dans un territoire normal. La section simple des nerfs ne l'empêche pas, mais leur dégénérescence rend impossible toute mise en liberté de cette substance.

Quant aux modifications anatomo-pathologiques, l'injection d'histamine peut les reproduire exactement ; on peut retrouver dans les différents organes la même congestion diffuse avec extravasation.

On doit simplement insister sur les lésions des capsules surrénales. L'adrénaline secrétée par ces glandes est une substance antagoniste de l'histamine. On doit admettre que normalement chaque libération d'histamine détermine une décharge d'adrénaline (KELLEY et COWELL). Or imaginons une véritable invasion de l'organisme par l'histamine. Les surrénales commenceront par réagir comme on le voit en effet dans les brûlures, puis l'invasion continuant, les glandes s'épuisent et finissent par présenter les lésions de dégénérescence fréquemment constatées.

*
* * *

Telle est l'hypothèse suggérée par les quelques faits que nous avons constatés et qui ont été mis en évidence par d'autres auteurs. Certes, nous ne pensons pas que la théorie histaminique explique tout. L'hyperpolypeptidémie reste incontestable de même que l'hypochlorémie. L'augmentation de la concentration sanguine peut être le fait de l'histamine qui

détermine en effet le même phénomène lorsqu'elle est injectée aux animaux.

Il est néanmoins indispensable de tenir compte du facteur histaminique qui peut sans doute suggérer certaines applications thérapeutiques.

CHAPITRE VIII

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Alors que le traitement local des brûlures semble avoir fait de très grands progrès à la suite de l'introduction de l'acide tannique, le traitement général du syndrome toxique se borne à des palliatifs.

Certes il faut lutter contre la douleur par les analgésiques, en particulier par la morphine, il faut suppléer à la déperdition hydrique par l'injection massive de sérum physiologique, au besoin hypertonique, mais aucune de ces méthodes ne semble s'attaquer à la cause même du mal.

Si l'on admet la conception que nous venons de développer, il est évident qu'il faut chercher à appliquer les antagonistes de l'histamine. Ces antagonistes sont assez nombreux, mais certains d'entre eux, comme l'adrénaline et l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse semblent très efficaces.

Il nous semble que la pratique de l'injection intraveineuse continue d'une solution d'adrénaline est le procédé de choix. L'adrénaline combat en effet l'action de l'histamine, mais son effet est peu durable.

Etant donné que l'histamine est probablement libérée d'une façon continue, on doit généralement administrer l'adrénaline par le système du goutte à goutte intraveineux, préconisé par les auteurs américains. Le plus rationnel semble être l'emploi du sérum adrénalinisé (injection de un demi à un milligramme d'adrénaline dans 250 ou 500 cc. de sérum physiologique).

Bien entendu ce traitement n'exclue pas l'utilisation des autres procédés et surtout celle du traitement local au tannin qui semble avoir donné de si bons résultats. Le tannin agit comme astringeant empêchant la résorption des substances toxiques au niveau de la peau. Il agit aussi comme coagulant, favorisant ainsi la formation des croûtes. Il n'est pas invraisemblable qu'une telle coagulation détermine l'adsorption de certaines substances toxiques dont particulièrement l'histamine.

CONCLUSIONS

I^o Les brûlures étendues s'accompagnent d'un certain nombre de manifestations générales dont l'origine toxique semble être démontrée.

La gravité de ce syndrome toxique dépend avant tout de la surface brûlée. Un grand nombre d'hypothèses ont été émises pour expliquer ce syndrome qui paraît relever d'une pathogénie très complexe.

II^o Il semble que les tissus brûlés mettent en liberté une ou plusieurs substances dont la résorption donne naissance au syndrome. Cette mise en liberté et cette résorption dépendent de plusieurs facteurs, en particulier de certains phénomènes nerveux périphériques. Par contre le système nerveux central ne joue probablement qu'un rôle accessoire.

III^o De nombreuses recherches biochimiques ont tenté d'expliquer la nature de l'intoxication produite par les brûlures. Il y a lieu d'insister sur l'hyperconcentration sanguine, sur l'hypochlorémie, sur l'acidose et enfin sur l'augmentation des polypeptides sanguins.

IV^o Un certain nombre d'auteurs ont pensé que

la mise en liberté d'une substance histaminique pouvait jouer un rôle dans le syndrome toxique des brûlures. Nous avons pu vérifier cette hypothèse en dosant l'histamine dans le sang des brûlés et en constatant chez ces sujets une augmentation considérable de l'histaminémie.

En se basant sur ces constatations, corroborant des résultats analogues trouvés par d'autres auteurs, nous pensons que le syndrome toxique des brûlures est dû au moins en partie à une libération d'histamine. Nous avons envisagé les diverses modalités de cette libération ainsi que les déductions anatomo-pathologiques et thérapeutiques qui en découlent.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse,*
LENORMANT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ALECHINSKY (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 899.
- BARADUC. — Essai sur la pathogénie et le traitement des brûlures, Paris, 1862.
- BARSOUM et GADDUM. — *Jour. Physiol.*, 1935, **85**, 1.
- BAUR et BORON. — *Soc. nat. Chir.*, 4 nov. 1933.
- BENNETT et DRURY. — *Jour. Physiol.*, 1931, **72**, 288.
- BERKOW. — *Amer. J. of Surgery*, 1930, **11**, 315.
- DAVIDSON. — *Amer. J. Surg.*, 1926, p. 114.
- FALK (F.). — *Arch. path. Anat.*, 1871, p. 27.
- HARTMAN, ROSE et SMITH. — *Amer. J. Physiol.*, 1926, p. 47.
- KELLAWAY et COWELL. — *Jour. Physiol.*, 1923, **57**, 82.
- KOTZAREFF. — *Rev. Chirurgie*, 1922, p. 5.
- KROGH. — *Anatomy and physiology of capillaries*. New-Haven, 1929.
- LEWIS. — *Blood vessels of the human skin and their responses*. Londres, 1927.
- LOCKE. — *Boston Med. Journ.*, 1922, p. 480.
- MARKUSFELD et STEINHAUS. — *Centralbl. f. allg. Path.*, 1895, P. L.
- MOURGUE-MOLINES. — *Gaz des Hôp.*, 1933, n° 54 et 56.
- NAKATA. — *Beitr. z. path. Anat.*, 1925, p. 439.
- NICOLAU et POINCELOUX. — *Ann. Inst. Pasteur*, février 1934.
- RICKER et REGENDANZ. — *Virchows Arch.*, 1921, **231**, 1.
- RUDLER. — Th. Paris, 1935.
- SIMONART. — *Arch. internat. Pharmac. et Thér.*, 1930, **37**, 269.
- TINEL et UNGAR. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1148.
- UNGAR, PARROT et POCOULÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, séance du 10 avril 1937.
- UNDERHILL. — *Ann. of Surg.*, 1927, **86**, 840.
- VACCAREZZA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 1114.
- VALDONI. — *Il Policl. (Sez. Chir.)*, 15 janv. 1929.
- WEIDENFELD et ZUMBUSCH. — *Arch. Dermat. u. Syph.*, 1905, **86**, 77.

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 20-5-1937.

